INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº68

BUSCA REALIZADA EM 9 DE JULHO DE 2020

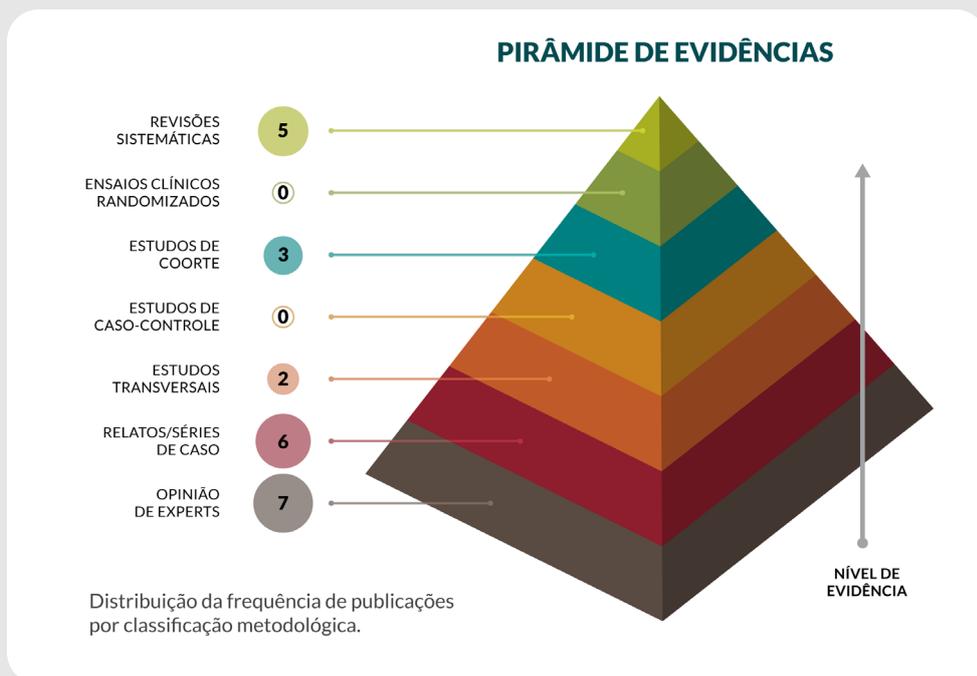
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 23 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

LOPINAVI/RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA\ ITÁLIA

O objetivo deste artigo é revisar as evidências disponíveis sobre a eficácia do lopinavir/ritonavir (LPV/r) em COVID-19, SARS e MERS, e analisar as recomendações atuais das diretrizes das principais sociedades e agências científicas internacionais. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada até 15/05/2020 por meio do PubMed. Trinta e sete estudos e treze documentos de sociedades científicas e agências internacionais foram recuperados. Foi apontada a necessidade de estabelecer a dosagem ideal de LPV/r em COVID-19, pois, em 21 pacientes tratados concomitantemente com hidroxicloroquina, o monitoramento terapêutico mostrou que os pacientes com COVID-19 tinham concentrações mínimas de LPV três vezes maiores quando comparadas aos pacientes com HIV. As altas concentrações de LPV/r podem ser explicadas pelo dano hepático induzido por SARS-CoV-2. Os autores sugerem que é necessária uma dose reduzida de LPV/r (ou seja, 400/100 mg por dia) para melhorar a tolerabilidade na COVID-19. Foi relatado que o LPV/r está associado a uma resolução mais rápida da febre, sem toxicidade evidente e apenas efeitos colaterais leves e com menos dias para a detecção do RNA da SARS-CoV-2 se tornar negativa. Foi relatado uma taxa de conversão negativa significativamente mais elevada do teste em sete dias e 14 dias e uma melhora significativa dos achados radiológicos do tórax em sete dias, quando LPV/r foi administrado em combinação com arbidol. Em outro estudo retrospectivo, foi relatado que LPV/r era inferior ao arbidol em termos de redução da carga viral e duração do teste de RNA positivo. Em ensaio clínico randomizado controlado por Cao *et al.*, 99 pacientes com COVID-19 grave foram randomizados para receber LPV/r e 100, para tratamento padrão, por 14 dias. A administração de LPV/r não foi associada a uma diferença estatisticamente significativa no tempo até a melhora clínica. Este não foi um estudo cego, e a pequena população inscrita foi a principal limitação deste estudo. Outro estudo mostrou que 86 pacientes hospitalizados designados precocemente (dentro de cinco dias) para uma combinação tripla de 14 dias de LPV/r, ribavirina e interferon-β 1b, tiveram um tempo significativamente menor do início do tratamento ao teste negativo em comparação com um grupo controle (7 dias *vs.* 12 dias, $p = 0,0010$). Até o momento, a evidência disponível sobre a eficácia do LPV/r na COVID-19 é pouca e de baixa qualidade. Os autores concluem que, no momento, os médicos não devem abandonar o uso de LPV/r para o tratamento de COVID-19, enquanto aguardam os resultados de estudos em andamento.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 6 de 16 critérios foram atendidos, sendo que 3 não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. As principais limitações da revisão foram: não houve protocolo para a condução da revisão, os autores não explicaram o porquê dos tipos de estudos selecionados e somente uma base de dados foi pesquisada. Ademais, a extração de dados não foi realizada em duplicata, e não houve lista de estudos excluídos. Os autores não avaliaram a qualidade dos estudos incluídos e não declararam o financiamento dos estudos individuais.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

REVISÃO SISTEMÁTICA\ *PORTUGAL*

Nesse estudo, o autor revisou sistematicamente artigos sobre a mortalidade associada ao uso de Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes com COVID-19. Cinco trabalhos foram selecionados para o estudo, envolvendo um total de 944 pacientes com COVID-19 tratados com IECA e 5173 não tratados. O aumento da mortalidade foi observado em associação ao uso de IECA em pacientes com COVID-19 (usuários de IECA *vs.* não IECA; OR, 1,48; IC95% 1,02 a 2,15; $p = 0{,}04$). Quando comparada a mortalidade em pacientes tratados com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), a mortalidade de pacientes tratados com IECA não foi significativamente diferente (OR, 0,96; IC95% 0,76 a 1,21; $p = 0{,}74$). A população estudada nos cinco artigos selecionados apresentou diferentes idades médias ou medianas. A mortalidade geral também diferiu nos diferentes estudos, com taxas variando de menos de 10% a mais de 20%. Em conclusão, o autor aponta que o uso de IECA poderia atuar como um marcador do aumento do risco de mortalidade em alguns, mas não em todos os pacientes com COVID-19. Os dados agora apresentados não provam uma relação causal, mas argumentam em favor da realização de ensaios clínicos que estudem IECA em pacientes com COVID-19, a fim de estabelecer a segurança do uso dessa tecnologia nesse contexto.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos. O autor não relatou o uso de um protocolo de revisão, assim como não apresentou lista de estudos excluídos e financiadores dos artigos. A seleção e extração dos estudos não foi realizada em duplicata. O autor relata que os resultados aqui apresentados podem ser influenciados pelas características significativamente diferentes dos estudos selecionados. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

REVISÃO SISTEMÁTICA\ *CHINA*

Nesta revisão sistemática com metanálise, os autores procuraram avaliar a relação entre o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e o risco de infecção por SARS-CoV-2, gravidade da infecção e mortalidade por COVID-19. Para isso, uma busca em 5 bases de dados foi realizada (até 20 de maio de 2020), no intuito de selecionar estudos observacionais (caso-controle e coortes) onde os dados de pacientes com COVID-19 em uso de IECA e BRA foram comparados a grupos de pacientes não tratados com esses fármacos anti-hipertensivos. Após seleção e extração dos estudos, os autores informaram que 22 artigos contendo 157.328 pacientes foram incluídos. Como resultados, foi observado que não houve associação entre o uso de IECA/BRA e o aumento do risco de infecção por SARS-CoV-2 (OR ajustado: 0,96, IC 95%: 0,91–1,01, I^2 12 = 5,8%) ou aumento da gravidade da infecção (OR ajustado: 0,90, IC 95%: 0,77–1,05, I^2 13 = 27,6%). Em relação à mortalidade, o uso de IECA/BRA foi associado a um menor risco de morte por COVID-19 (OR ajustado: 0,66, IC 95%: 0,44–0,99, I^2 = 57,9%). Resultados

semelhantes de risco reduzido de morte também foram encontrados em pacientes hipertensos com COVID-19 e tratados com IECA/BRA (OR ajustado: 0,36, IC 95%: 0,17–0,77, I2 17 = 0). Como conclusão, os autores informaram que este estudo forneceu evidências de que o uso de IECA/BRA em pacientes com COVID-19 não leva a resultados clínicos prejudiciais, podendo até fornecer um papel benéfico diminuindo a mortalidade por COVID-19. Por fim, os autores alertam que os médicos não devem interromper o tratamento anti-hipertensivo com IECA/BRA nos pacientes diagnosticados com COVID-19 se eles já estiverem usando esses agentes.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12/16 critérios foram atendidos. São limitações desta revisão: a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; a descrição parcial da estratégia de pesquisa bibliográfica utilizada; a ausência de uma lista de estudos excluídos, ou de justificativas para possíveis exclusões; e ausência de informações sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos. Os próprios autores apontam como limitações adicionais desta revisão o fato de que todos os estudos incluídos são observacionais, dificultando inferir uma causa precisa. Em adição, nenhum dado foi fornecido sobre a dose e a duração da exposição de IECA/BRA, portanto, não é possível determinar se a infecção por SARS-CoV-2 é afetada pela dose e duração do tratamento com IECA/BRA. O efeito do uso de betabloqueadores, que também podem impedir a atividade da ECA2, não foi avaliado. Por fim, considerando que alguns fatores de confusão importantes (como comorbidades) não foram ajustados nos estudos incluídos, a verdadeira associação entre o uso de IECA/BRA e o risco de hospitalização não pôde ser bem avaliada.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA\ *ÍNDIA*

O interesse na terapia com corticosteroides no tratamento da COVID-19 foi reacendido após divulgação dos resultados preliminares da dexametasona, avaliada no ensaio clínico RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY). No entanto, a Organização Mundial de Saúde não recomendou o uso de corticosteroide no tratamento de COVID-19. Neste estudo, os autores procuraram realizar uma revisão sistemática sobre o papel do corticosteroide no tratamento de pacientes com COVID-19, e com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) devido a outras doenças virais. Para isso, realizaram, até 17 de junho de 2020, uma busca eletrônica sistemática nas bases de dados PubMed, Cochrane e MedRxiv, utilizando palavras-chave específicas. Após seleção e triagem de todos os artigos originais que preenchiam os critérios de inclusão, os autores apresentaram uma análise detalhada dos resultados. Como resultados, informam que, dos 5 estudos (4 estudos retrospectivos e 1 estudo quase prospectivo) realizados para avaliar o papel dos corticosteroides, 3 estudos demonstraram benefício, enquanto 2 estudos não mostraram benefício clínico. Destacam que em um dos estudos houve uma sugestão de dano significativo devido ao uso de corticosteroides em casos críticos. Alertam que o estudo RECOVERY é o único estudo controlado randomizado que demonstrou uma redução significativa da morte em 35% dos pacientes ventilados e em 20% entre pacientes em oxigenoterapia suplementar com a dexametasona, embora nenhum benefício tenha

sido observado em casos leves. Os autores concluem que os resultados de estudos retrospectivos não apoiam fortemente o uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19, apesar dos indícios de alguns benefícios. Ressaltam que, apesar dos resultados do estudo RECOVERY, que encontrou uma redução significativa na mortalidade com o uso de dexametasona, apenas em pacientes graves sob ventilação, ou em paciente com COVID-19 moderada sob oxigenoterapia suplementar, nenhum benefício foi observado em pacientes com COVID-19 leve a moderada sem necessidade de oxigênio. Neste sentido, defendem que mais estudos sejam realizados para comprovar o real benefício do uso de corticosteroide no tratamento da COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 03 de 16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicados, uma vez que não houve metanálise dos dados. São limitações desta revisão: as perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram os componentes PICO; a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; a falta de informações sobre os desenhos dos estudos incluídos; a descrição parcial da estratégia de pesquisa bibliográfica utilizada; a seleção e extração dos estudos não foi feita em duplicata; não há lista de estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões; não houve avaliação do risco de viés dos estudos incluídos; as fontes de financiamento dos estudos incluídos não foram descritas.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *CHINA*

A revisão sistemática foi realizada a fim de explorar a eficácia do tratamento e prever o potencial efeito da terapia com plasma convalescente (PC) na COVID-19. Estudos de diferentes doenças infecciosas (SARS, MERS, Ebola, H1N1, H5N1, H7N9 e influenza) tratadas com PC foram incluídos nesta revisão sistemática e metanálise. Foram selecionados na revisão sistemática 40 estudos, dos quais três eram estudos clínicos randomizados e não-randomizados, quatro estudos retrospectivos não-randomizados, 22 estudos de série de casos e 11 relatos de casos. Destes estudos, sete foram com 174 pacientes infectados por SARS-CoV-2 com a síndrome respiratória aguda grave, quatro com 104 pacientes com infecção por H1N1, quatro com 29 pacientes infectados por H5N1 e 15 com 1803 pacientes infectados com H1N1 – Influenza A espanhola, seis com 583 pacientes com Ebola, um com 87 pacientes com influenza grave e quatro de 31 pacientes com a infecção por SARS-CoV-2. Foi realizada uma metanálise de 15 estudos controlados que mostrou que há uma baixa taxa de mortalidade, com diferença significativa, no grupo tratado com PC (OR agrupado = 0,32, 95%, IC: 95%: 0,19–0,52, $p < 0{,}001$, I2 = 54%) quando comparada ao grupo controle. Os estudos avaliados foram em sua maioria de baixa a muito baixa qualidade com moderado a alto risco de viés. Heterogeneidade significativa foi encontrada entre os subgrupos, indicando que os diferentes tipos de doenças infecciosas podem ser uma fonte de heterogeneidade. Os autores referem que, de acordo com seus achados em diferentes doenças infecciosas, a terapia de plasma convalescente é efetiva para reduzir a taxa de mortalidade e tem um significativo efeito no ajuste do sistema imune e na diminuição da carga viral. Por fim, os autores concluem que o plasma

convalescente tem um algum efeito curativo e é bem tolerado para tratar doenças infecciosas. Além disso, é potencialmente efetivo e pode servir como uma opção promissora de terapia de resgate na COVID-19[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos. As limitações observadas no estudo foram: não foi possível averiguar se os métodos de busca e seleção dos estudos estavam descritos antes do início do estudo; não está claramente descrito se a extração dos dados foi realizada por pares; os estudos excluídos, assim como a justificativa da exclusão, durante a revisão e seleção dos artigos não foram claramente demonstrados; os autores não expõem de forma detalhada os estudos selecionados, bem como as suas fontes de financiamento; alta heterogeneidade estava presente na avaliação de alguns desfechos. Além disso, os estudos selecionados possuem moderado a alto risco de viés; alguns não possuem grupo controle; e foram identificados fatores de confusão pela presença de terapia concomitante para tratar as infecções virais que podem influenciar na avaliação do desfecho.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE DOENÇA, PREDNISONA E HIDROXICLOROQUINA

COORTE\ *ESPANHA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 122 pacientes com doenças reumáticas diagnosticados com COVID-19. A idade média dos pacientes foi 58,3 (± 16,3) anos, 65,6% eram do sexo feminino e 80,3% era de etnia caucasiana. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (39,3%), obesidade (23,6%) e doenças cardiovasculares (17,2%). A idade (OR 1,34; IC95% 1,17 a 1,55), a dose de prednisona > 5 mg/dia (OR 2,55; IC95% 1,07 a 5,59), doença pulmonar crônica (OR 5,34; IC95% 1,47 a 19,35) e hipertensão (OR 4,06; IC95% 1,79 a 9,19) foram variáveis associadas à admissão hospitalar. Não foi encontrada associação com hidroxicloroquina, outros fármacos antirreumáticos modificadores de doenças convencionais, antirreumáticos modificadores de doença sintéticos ou antirreumáticos modificadores de doenças biológicas e parâmetros laboratoriais. Quatorze pacientes morreram (11,5%) por insuficiência respiratória. Na análise univariada, fatores associados à mortalidade foram a idade (OR 1,60; IC95% 1,20 a 2,01), hipertensão arterial (OR 12,17; IC95% 2,58 a 57,38), doença pulmonar (OR 5,36; IC95% 1,60–17,94) e dose de prednisona única > 5 mg/dia (OR 5,70; IC95% 1,63 a 19,92). Os autores concluem que a COVID-19 não possui um grande impacto na mortalidade em pacientes com doença reumática. No entanto, o risco de mortalidade pode variar de acordo com a terapia dos pacientes.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo foi a falta de um grupo controle. Além disso, os autores não relataram fatores confusão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136

ENOXAPARINA E FONDAPARINUX

COORTE RETROSPECTIVA\ ITÁLIA

A incidência de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes hospitalizados por COVID-19 é desconhecida. Neste estudo, uma triagem para TVP foi realizada em pacientes com COVID-19, não internados em UTI, que estavam recebendo tromboprofilaxia farmacológica recomendada por diretrizes. Para tal, os pesquisadores realizaram uma triagem sistemática de pacientes com COVID-19 e diagnóstico de TVP, realizado por ultrassonografia de compressão de veias inferiores (USC), que não estavam internados em UTI, independentemente da presença de sinais ou sintomas de TVP. Todos os pacientes estavam recebendo tromboprofilaxia farmacológica com enoxaparina (40 mg/dia) ou fondaparinux (2,5 mg/dia). Oitenta e quatro (84) pacientes consecutivos, com idade média de 67,6 ± 13,5 anos e um escore médio de Pádua (que avalia o risco de TVP) de 5,1 ± 1,6, foram avaliados nesta corte. Setenta e dois pacientes (85,7%) apresentavam insuficiência respiratória, necessitavam de suplementação de oxigênio e tinham mobilidade reduzida ou estavam acamados. Nesta coorte, foram encontrados 10 casos de TVP, com uma incidência de 11,9% (IC95% 4,98–18,82). Desses, 2 tinham TVP proximal (taxa de incidência 2,4%, IC 95%-0,87–5,67) e 8 apresentaram TVP distal (taxa de incidência 9,5%, IC 95% 3,23–5,77). As diferenças significativas observadas entre os indivíduos com e sem TVP foram: valores de dímero-D > 3.000 ?g/L ($p < 0,05$), câncer atual ou anterior ($p < 0,05$) e necessidade de oxigenoterapia nasal de alto fluxo e/ou ventilação não invasiva ($p < 0,01$). A partir desses achados, os autores concluem que, apesar da tromboprofilaxia recomendada pelas diretrizes, pacientes com COVID-19 não internados em UTI podem desenvolver trombose venosa profunda. Destaca, por fim, que a melhor estratégia tromboprofilática a ser usada em pacientes com COVID-19 ainda não foi determinada.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 4 de 11 critérios foram atendidos. Trata-se de uma coorte sem grupo controle; dessa forma, dois critérios não foram aplicados nesta avaliação. Não há informação sobre identificação de fatores de confusão, nem se estratégias para lidar com esses fatores foram utilizadas nas análises. Apesar de ter sido mencionado o tempo médio de internação dos pacientes, não foi informado se todos os pacientes completaram o acompanhamento, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas. Os próprios autores destacam algumas limitações metodológicas do estudo, como o número relativamente pequeno de pacientes incluídos; alertam que tais achados precisam ser confirmados em amostras maiores. Informam que a ultrassonografia de compressão de veias inferiores (USC) foi realizada relativamente cedo durante a hospitalização, e não foi feita no mesmo período de tempo para todos os pacientes; portanto, é possível que a TVP que se desenvolveu em estágios posteriores durante a internação não tenha sido identificada. Em adição, a USC não foi realizada no momento da internação. Portanto, é possível que alguns pacientes tenham desenvolvido TVP antes da internação, quando ainda não estavam recebendo profilaxia anticoagulante.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

COORTE \ *CHINA, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, REINO UNIDO.*

As evidências geradas de estudos de alta qualidade do uso crônico de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) ainda não são suficientes para uma conclusão definitiva sobre a descontinuação ou a manutenção do tratamento. Muitos estudos observacionais retrospectivos não descrevem eventos adversos ou efeito protetor de iECA/BRA nos desfechos clínicos em pacientes com a COVID-19. Os autores neste estudo compararam os desfechos de mortalidade e alta hospitalar entre os pacientes em uso de pelo menos um hipertensivo, em uso de iECA/BRA e sem uso de iECA/BRA. Foram coletados dados de 702 prontuários de pacientes com confirmação laboratorial para a COVID-19 e destes, 101 pacientes têm histórico médico de hipertensão e estão em uso de pelo menos um medicamento anti-hipertensivo, 40 estavam em uso de iECA/BRA como parte de seu regime e 61 pacientes estavam em uso de medicação anti-hipertensiva diferente de IECA/BRA. A associação entre o uso de iECA/BRA e desfechos graves em pacientes com a COVID-19 não foi observada. Ao comparar hipertensos que não receberam IECA/BRA, não foram observadas diferenças significativas nas porcentagens da mortalidade em ambiente hospitalar (28% *vs.* 34%, $p = 0{,}46$), na internação na UTI (20% *vs.* 28%, $p = 0{,}37$) ou na ventilação mecânica (18% *vs.* 26%, $p = 0{,}31$) naqueles que receberam um regime que incluía o uso de iECA ou BRA e foram uniformemente menores no grupo IECA/BRA. Numericamente, menos pacientes do grupo iECA/BRA desenvolveram insuficiência respiratória (43% *vs.* 59%, $p = 0{,}10$), sepse (48% *vs.* 59%, $p = 0{,}26$) ou a síndrome do desconforto respiratório agudo (28% *vs.* 36%, $p = 0{,}37$). A análise multivariada ajustada para a idade e para o sexo não forneceu evidências de uma associação significativa entre o tratamento com IECA/BRA e os desfechos graves da COVID-19. Os achados deste estudo confirmam a ausência da associação entre o uso crônico de antagonistas do sistema renina-angiotensina e os resultados graves da COVID-19. Os pacientes devem continuar a terapia anti-hipertensiva até que mais evidências estejam disponíveis.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9/11 critérios foram atendidos, sendo 1/11 não aplicável, pois o período de acompanhamento foi suficiente para análise dos desfechos. As fragilidades do estudo podem ser demonstradas pelos seguintes itens: pela sua natureza retrospectiva, seu pequeno tamanho amostral e, de acordo com os autores,pela ausência de dados não registrados, principalmente as prescrições médicas para a COVID-19, em muitos prontuários coletados. Ao excluir cerca da metade dos pacientes hipertensos na coorte hipertensa original por informações incompletas, reduziu o poder estatístico deste estudo.

ANTICOAGULANTES

ESTUDO TRANSVERSAL\ ITÁLIA

Este estudo teve como objetivo avaliar se o tratamento com fármacos cardioativos reduz o risco de mortalidade em pacientes com pneumonia intersticial por COVID-19. Foram incluídos, retrospectivamente, pacientes idosos com pneumonia intersticial por COVID-19 entre 25 de fevereiro de 2020 e 20 de abril de 2020. Todos os pacientes tinham doença cardíaca crônica (DCC). O acompanhamento terminou em 5 de maio de 2020. O único desfecho do estudo foi mortalidade por todas as causas. A população total contou com 70 pacientes, com idade maior que 70 anos (média: 79 anos; DP: 70-92), com DCC conhecida e diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por *swab* nasofaríngeo. A maioria dos pacientes foi acometida por pneumonia intersticial bilateral (*n* = 58; 82,8%), confirmada por radiografia e/ou tomografia de tórax. Durante o seguimento, 31 pacientes (44,3%) morreram. Estes tinham idade mais avançada, apresentavam mais fatores de risco cardiovascular (principalmente hipertensão, obesidade e diabetes) e doença coronariana ou cérebro-vascular. Foi observada uma prevalência de uso crônico de anticoagulantes no grupo de sobreviventes (48,7%; p < 0,001) em relação a outros tratamentos farmacológicos. Um total de 26/70 pacientes (37,1%) foram tratados com anticoagulantes orais diretos (ACOD), cuja indicação subjacente era embolia pulmonar (*n* = 7; 26,9%), trombose venosa profunda (*n* = 6; 23%) ou fibrilação atrial (*n* = 13; 50%). A maioria dos pacientes recebeu rivaroxabana (*n* = 11; 42,3%), seguido por apixabana (*n* = 9; 34,6%), edoxabana (*n* = 4; 15,4%) e dabigatrana (*n* = 2; 7,7%). Apenas três parâmetros aumentaram o risco de mortalidade. O mais forte foi a idade; depois, o sexo masculino e a ingestão crônica de ACOD. Os autores concluem que, de acordo com esses achados, o tratamento anticoagulante com dose profilática de heparina de baixo peso molecular reduziu a mortalidade em pacientes com COVID-19. Estudos adicionais em uma população maior de pacientes, possivelmente randomizados, são necessários para confirmar o papel protetor dos ACOD na redução do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 com doenças cardíacas pré-existentes.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de ter sido publicado no formato Carta ao editor, trata-se de um estudo observacional, transversal. Assim, de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 4/8 critérios foram contemplados. Além de trazer as limitações de estudos observacionais, os autores não descreveram os participantes (demografia); os critérios de inclusão não estão claros, pois não é possível afirmar se doença cardíaca crônica foi considerada como um critério; não estão claros os critérios para determinar as condições clínicas dos doentes; a exposição não pôde ser verificada por um método objetivo e confiável, fatores de confusão não foram mencionados (como uso de outros medicamentos concomitantes) e por isso, não há menção de estratégia para minimizá-los.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

TRANSVERSAL\ *HONG KONG*

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que buscou avaliar a associação do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) à gravidade da COVID-19. Para isso, foram avaliados dados de um banco de dados eletrônico de cuidados de saúde em todo o território da Autoridade Hospitalar de Hong Kong. Foi feita uma regressão logística multivariável, ajustando idade, sexo, comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial), outros medicamentos (ácido acetilsalicílico, estatinas, inibidores da bomba de prótons) e exames laboratoriais (leucócitos, plaquetas, Proteína C-reativa, creatinina, sódio, potássio, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, albumina, globulina e lactato desidrogenase). Dos 734 pacientes com COVID-19, 73 (9,9%) apresentavam doença grave. Treze estavam usando inibidores da ECA e 18 estavam usando BRA. O uso de inibidores da ECA foi associado a um menor risco de doença grave (OR ajustado 0,14, intervalo de confiança de 95% [IC =95%] 0,02–0,87), mas não houve associação significativa entre o uso de BRA e doença grave (OR ajustado 1,86, IC95% 0,31–9,97). Outros fatores de risco independentes para doença grave foram a contagem de leucócitos maior que 11 × 109/L (OR ajustado 5,98, IC95% 1,55–2,19), proteína C-reativa superior a 1 mg/dL (OR ajustado 3,42, IC 95% 1,76– .68) e lactato desidrogenase superior a 280 U/L (OR ajustado 5,91, IC 95% 2,89–12,13). Os autores concluem que, embora os inibidores da ECA e os BRA não devam ser descontinuados na COVID-19, são necessários mais estudos multicêntricos, incluindo pacientes de diferentes etnias, para esclarecer os possíveis efeitos benéficos desses medicamentos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de ter sido publicado no formato *letter*, trata-se de um estudo transversal, observacional, retrospectivo. Assim, de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 3/8 critérios foram contemplados. Além de trazer as limitações a estudos observacionais e retrospectivos, os autores não descreveram os participantes em detalhes, não é possível saber se foram utilizados critérios padrão e objetivos para determinação das condições clínicas dos pacientes, a exposição não pôde ser verificada por um método objetivo e confiável, fatores de confusão não foram mencionados (como uso de outros medicamentos concomitantes) e por isso, nenhuma estratégia pôde ser utilizada para lidar com estes.

CICLESONIDA

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

Uma mulher de 40 anos com artrite reumatoide tratada com iguratimode 25 mg duas vezes ao dia foi internada com um diagnóstico de COVID-19. A paciente evoluiu com febre de até 38,0 °C, tosse, produção de escarro, anosmia e ageusia 5 dias antes da admissão. Na admissão, sua temperatura era de 36,9 °C. A pressão arterial era de 109/96 mmHg, o pulso era de 95 bpm, a frequência respiratória

era de 24 respirações/min e a SpO_2 era de 96% no ar ambiente. Na ausculta pulmonar, podiam-se ouvir crepitações finas durante a inspiração nos dois lobos inferiores do pulmão. A radiografia de tórax mostrou diminuição da transparência fora dos dois lobos médios do pulmão. A tomografia computadorizada do tórax mostrou diferentes tamanhos de opacidades em vidro fosco e sombras infiltrativas nas regiões periféricas de cada lobo de ambos os pulmões. A paciente foi iniciada com ciclesonida inalada 400 µg duas vezes ao dia, sendo que o iguratimode oral foi continuado. Foi observada febre igual ou superior a 37,5 °C até o segundo dia de internação, e a temperatura permaneceu febril após o terceiro dia. Ocasionalmente, a paciente se queixava de dispneia aos esforços e em repouso após a internação, mas desapareceu após o terceiro dia. Os distúrbios de paladar e olfato persistiram até o quinto dia de internação, mas desapareceram a partir de então. Uma radiografia de tórax realizada no 12º dia após a admissão mostrou que as sombras nos dois lobos pulmonares inferiores haviam desaparecido. Os exames de sangue neste dia mostraram que a contagem de linfócitos e a PCR haviam melhorado. Como os sintomas melhoraram e a possibilidade de recidiva foi considerada baixa, a paciente foi transferida para um hospital próximo. A ciclesonida foi administrada por um total de 14 dias. A paciente recebeu alta quando os testes de PCR foram negativos 13 e 14 dias após a transferência (30 e 31 dias após o início). A paciente que continuou a terapia com iguratimod sem redução da dose, e foi tratada com ciclesonida, teve um curso clínico sem intercorrências, mas prolongou a presença de RNA viral. Os autores concluem que estudos são necessários para responder às perguntas abertas sobre a administração de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) durante e após a COVID-19, o efeito terapêutico da ciclesonida na COVID-19 e o efeito dos DMARDs e da ciclesonida no derramamento viral.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não descrever as características demográficas da paciente, bem como não descrever se houve ou não algum evento adverso em relação ao tratamento.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um relato de caso de um trabalhador de navio de cruzeiro de 48 anos de idade, sem histórico de comorbidades, que se apresentou ao hospital com falta de ar, tosse produtiva, dor de garganta, náuseas e vômitos. Ele teria testado positivo para COVID-19 antes da chegada ao hospital. Ele descreveu ter ficado doente por sete dias em um navio de cruzeiro, com sintomas que se desenvolveram ao longo de um dia e rápida progressão para dispneia aos esforços. Na admissão, o paciente apresentava hipóxia. A radiografia de tórax revelou infiltrados visíveis com opacidades bilaterais, sugerindo possível pneumonia multifocal ou edema pulmonar devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de cardiomegalia. Os resultados laboratoriais revelaram reagentes de fase aguda elevados (velocidade de hemo-sedimentação (VHS) 50, proteína C reativa (PCR) > 16, ferritina 672 e lactato desidrogenase (LDH) 460) e linfopenia (contagem de linfócitos 1,2). Além disso, os resultados laboratoriais mostraram aspartato aminotransferase elevado (AST: 58) e alanina

aminotransferase normal (ALT: 34). Essas alterações apoiaram a suspeita de tempestade de citocinas, característica da COVID-19. Esta foi confirmada por RT-PCR no dia 5. O tratamento incluiu oxigênio de alto fluxo, hidroxicloroquina, azitromicina, zinco, guaifenesina, acetaminofeno, meropenem, vitamina c, cefepima, albuterol, atrovent, acetilcisteína, dexametasona e metilpredisolona, além de duas doses de 500 mg de tocilizumabe, administradas com intervalo de 12 h. No dia 4, o paciente tornou-se mais estável. Ele relatou falta de ar leve, com saturação periférica de O_2 de 99%. Os reagentes da fase aguda, embora ainda elevados, melhoraram acentuadamente em relação aos dias anteriores (PCR 4.7, VHS 89, D-dímero 1388 e ferritina 584,2). A AST permaneceu normal (27) e a ALT foi elevada (45). A contagem de linfócitos estava dentro dos limites normais (1,4). Ele se recuperou completamente e recebeu alta do hospital no dia 17. Os autores concluem que apesar dos potenciais efeitos adversos da IL-6, o uso de tocilizumabe em conjunto com outros medicamentos imunomediadores pode ser um tratamento promissor para COVID-19 grave.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas e não houve relato de possíveis eventos adversos associado à intervenção (tocilizumabe). O estudo tem limitações como tamanho amostral pequeno (apenas um caso) e o paciente foi tratado concomitantemente com vários medicamentos experimentais para COVID-19 (incluindo hidroxicloroquina e azitromicina), podendo influenciar no curso clínico da doença.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO\ *POLÔNIA*

Trata-se de um relato de caso de uma menina de seis anos que foi internada apresentando febre, dor de cabeça, dor de garganta e erupção cutânea. Ao exame físico, foi observado petéquias na pele e hepatomegalia. Os exames laboratoriais mostraram leucopenia, neutropenia, eritrocitopenia, trombocitopenia, elevada concentração de proteína C-reativa, atividade elevada das enzimas hepáticas, ferritina elevada e um aumento moderado nas concentrações de interleucina 6 e fibrinogênio. Observou-se também pancitopenia grave, com neutropenia extrema ($0,00 \times 10^3/\mu L$), um baixo número de células *natural killer* ($0,01 \times 10^3/\mu L$), número decrescente de linfócitos T auxiliares e um número crescente de linfócitos T citotóxicos. Na quarta e quinta semana de tratamento, observou-se bradicardia com frequência cardíaca de 48 a 50/min. A radiografia de tórax indicava pulmões normais e aumento do coração. A ultrassonografia abdominal confirmou hepatomegalia e rins aumentados bilateralmente. O exame da amostra de swab nasofaríngeo (método RT-PCR) confirmou presença de RNA de SARS-CoV-2. Com base em todos os testes laboratoriais, aspiração da medula óssea e resultados de biópsia, o diagnóstico foi de anemia aplástica grave associada à COVID-19. Foi iniciada terapia para COVID-19 com imunoglobulina intravenosa (IVIG) em uma dose de 2 g/kg e azitromicina 10 mg/kg/24 h uma vez ao dia. Após sete dias, devido ao fraco efeito do tratamento, mesma dose de IVIG foi administrada novamente, com interrupção da azitromicina e introdução do lopinavir-ritonavir

(10 mg + 2,5 mg duas vezes ao dia). Esta terapia foi interrompida após cinco dias, devido à erupção cutânea e prurido. Em seguida iniciou-se tratamento com metilprednisolona intravenosa por 5 dias (30 mg/kg) com dexametasona oral (0,1 mg/kg/24 h) e foi transfundido plasma convalescente com anticorpos contra SARS-CoV-2 IgG a um título de 1:700, uma vez, na dose de 200 mL. Não foram observados eventos adversos. Nas três semanas seguintes, os testes para a detecção de SARS-CoV-2 foram repetidos sete vezes e todos os resultados foram negativos. No entanto, os parâmetros hematológicos não melhoraram após a eliminação do SARS-CoV-2. Os autores concluem que o tratamento de COVID-19 em crianças deve ser individualizado, dependendo dos sintomas e achados diagnósticos. Em casos com pancitopenia, quando não se formam anticorpos contra o vírus, a transfusão de plasma convalescente pode ser a melhor opção.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram parcialmente descritas. Apesar do relato considerar falha terapêutica no uso de lopinavir-ritonavir, deve-se considerar que essa associação é experimental para o tratamento da COVID-19 e foi utilizada, podendo influenciar no estado clínico da paciente.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

RELATO DE CASO\ *CHINA*

Trata-se do relato do caso de um homem de 79 anos de idade, que apresentava doença renal (nefrectomia direita para hidronefrose renal direita grave há 35 anos) em estágio terminal e recebeu hemodiálise regular três vezes por semana por um período não superior a 2 meses, foi internado no Hospital Tongji devido a febre de 37,7°C e tosse seca por 2 dias. Ele também apresentava fraqueza, mal-estar e anorexia, além de outras comorbidades, incluindo hipertensão por 30 anos, gota por 2 anos e doença cardíaca coronária por 1 mês, sendo que a última necessitou de *stent* coronário em dezembro de 2019. No momento da internação, a RT-PCR para o SARS-CoV-2 foi positiva. O paciente foi tratado com moxifloxacina intravenosa a 400 mg e ganciclovir a 1,25 mg/kg, uma vez ao dia, e inalação por atomização de interferon humano a2b recombinante de 500 wu a cada 12 horas. Ele também foi tratado com terapia de substituição renal contínua (CRRT) à beira do leito por 8 horas a cada 2 dias, e o modelo de diálise de hemodiafiltração veno-venosa contínua ou hemofiltração veno-venosa contínua foi selecionado de acordo com as necessidades de tratamento do paciente. Sua temperatura mais alta foi de 38,4°C e sua febre começou a diminuir no dia 3. No entanto, no dia 2, ele começou a ter dificuldade em respirar e sua saturação de oxigênio foi de 89%. Recebeu um cateter nasal de oxigênio, seguido de cloridrato de ambroxol (300 mg) e metilprednisolona (40 mg) a cada 24 horas. No dia 3, à medida que a dispneia piorava, recebeu um alto fluxo de oxigênio (40 L/min) pelo nariz. No dia 8, sua dispneia melhorou significativamente; sua saturação de oxigênio estava acima de 95% ao ajustar o fluxo de oxigênio em 3L/min. O paciente recebeu prednisona diariamente a 20mg a partir do dia 11. A RT-PCR para SARS-CoV-2 foi negativa no dia 19, e uma tomografia de alta resolução no dia 22 mostrou opacificação difusa de vidro fosco, consolidação bilateral irregular

e fibrose, características da fase de recuperação da pneumonia aguda. Ele recebeu alta no dia 29 depois de se recuperar da pneumonia causada pela COVID-2019.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Trata-se de um relato de caso muito bem escrito, cujas limitações são a falta de informações a respeito das características demográficas do paciente e a não discussão e identificação de eventos adversos.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO\ *CHINA*

Trata-se do relato de caso de uma mulher, 70 anos, que foi submetida a um transplante de rim de doador de morte cerebral há 10 anos, com história de bronquite crônica, hipertensão e hiperlipidemia. Sua terapia imunossupressora atual era ciclosporina, (50 mg 2x/dia), micofenolato de mofetila (500 mg 2x/dia) e prednisona (5 mg 1x/dia). No dia 1 apresentou tosse, sem febre ou asma e se auto medicou com cefdinir (100mg) por 7 dias. No entanto, no dia 20 da doença teve febre, buscou uma clínica e apresentou SpO_2 de 90%, proteína C reativa (PCR) = 16,7 mg/L, lesões pulmonares do tipo vidro fosco e no swab orofaríngeo foi apresentado resultado positivo para SARS-CoV-2. Imediatamente, a ciclosporina foi descontinuada, a prednisona foi substituída por metilprednisolona (40 mg I.V. 1x/dia). No dia 26, os sintomas do paciente não melhoraram, quando se iniciou o uso de BiPAP. De acordo com a progressão clínica rápida e grave, ela foi tratada com 200 mL de plasma convalescente por dois dias. No dia 33, a temperatura corporal do paciente diminuiu para 37,9ºC, de modo que a dosagem de metilprednisolona foi reduzida pela metade. No dia 43, a temperatura corporal da paciente estava normal e o swab da faringe foi negativo para o SARS-CoV-2. Contudo, ela desenvolveu infecção fúngica pulmonar e apresentou sinais de trombose no membro inferior esquerdo. Portanto, o tratamento de suporte sintomático foi administrado imediatamente. No dia 52, a paciente recebeu alta, com funções pulmonares reestabelecidas.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Como limitação, as características demográficas não foram descritas em detalhes.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

SÉRIE DE CASOS\ *FRANÇA*

Neste artigo, os autores contestam o estudo francês realizado por Gautret *et al.*, onde foi relatada uma depuração viral de 100% em amostras de *swabs* nasofaríngeos de 6 pacientes em

tratamento com a combinação de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC), durante 5 e 6 dias. Nesse estudo francês, essa taxa de depuração viral foi menor apenas com HCQ (57,1%) e foi de apenas 12,5% nos pacientes que não receberam HCQ (*p* < 0,001). Segundo os críticos, essa depuração viral rápida e completa foi bastante inesperada. Neste sentido, os autores apresentam aqui os resultados virológicos e clínicos de um estudo prospectivo com 11 pacientes hospitalizados que receberam o mesmo regime posológico do estudo do Gautret, ou seja, 600 mg/d de HCQ durante 10 dias, associados à AZC (500 mg no 1º dia, seguidos de 250 mg entre os dias 2 a 5). Nesta série de casos com 7 homens e 4 mulheres, com idade média de 58,7 anos (variação: 20–77), 8 pacientes apresentaram comorbidades significativas associadas a desfechos clínicos negativos (obesidade: 2; câncer sólido: 3; câncer hematológico: 2; infecção pelo HIV: 1). No momento do início do tratamento, 10/11 apresentavam febre e receberam oxigenoterapia nasal. Dentro de 5 dias, um paciente morreu, dois foram transferidos para a UTI. Em um paciente, a HCQ e a AZC foram descontinuadas após 4 dias de tratamento devido a um prolongamento do intervalo QT (que passou de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms após a combinação de fármacos). Após 5 e 6 dias de tratamento com HCQ e AZC, as análises das amostras nasofaríngeas de 8 dos 10 pacientes (80%), realizadas por RT-CPR, ainda eram positivas para SARS-CoV-2 (IC95%: 49–94). Esses resultados virológicos contrastam com os relatados por Gautret *et al.* e lançam dúvidas sobre a forte eficácia antiviral dessa combinação. Em resumo, apesar de relatada uma atividade antiviral *in vitro* da cloroquina contra COVID-19, não foram encontradas evidências de uma forte atividade antiviral ou benefício clínico da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento desses 11 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Por fim, os autores informam que os ensaios clínicos randomizados em andamento com hidroxicloroquina devem avaliar a segurança e fornecer uma resposta definitiva a respeito da alegada eficácia dessa combinação no tratamento de pacientes com COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 5 de 10 critérios foram atendidos. Os critérios de inclusão dos pacientes não foram claramente descritos; não fica claro se a inclusão dos pacientes foi completa; as características clínicas dos pacientes foram parcialmente descritas; não há informação sobre as características demográficas do local/site de inclusão dos participantes; não há informação sobre os métodos estatísticos utilizados. Por fim, trata-se de uma série de casos apresentada sob forma de carta ao editor, o que pode explicar a ausência das informações acima mencionadas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E BRASIL*

Neste artigo, os autores comentam sobre os possíveis mecanismos de ação da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) para o tratamento de outras doenças, suas possíveis ações contra a COVID-19 e seus potentes efeitos colaterais. Um estudo recente padrão-ouro, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado nos Estados Unidos e no Canadá testou a hidroxicloroquina como profilaxia pós-exposição em 821 indivíduos. A hidroxicloroquina não impediu a infecção quando

usada como profilaxia pós-exposição dentro de 4 dias após a exposição. Foi demonstrado que a rápida infecção e replicação do vírus leva a uma resposta imune desregulada que progride para uma resposta à tempestade de citocinas na COVID-19 grave, seguida pelo desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), choque séptico e eventual falência de múltiplos órgãos. Como a CQ/HCQ pode atuar através da redução de concentração das citocinas pró-inflamatórias, pode ser tentador propor que os dois fármacos reduzam o dano do tecido causado pela infecção viral. No entanto, existem evidências abundantes de seus efeitos colaterais muito prejudiciais, e a prescrição não apropriada pode causar intoxicação aguda e até morte. Isso é especialmente importante quando, diante da recente disseminação de notícias por supostos benefícios do CQ e do HCQ contra o SARS-CoV-2, os indivíduos podem se automedicar para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 com medicamentos *off label*, ou obtenha prescrições de profissionais antiéticos. Em 31/03/2020, a OMS publicou orientações específicas sobre o uso de medicamentos *off label* para a COVID-19 em ensaios clínicos, principalmente no que diz respeito ao uso de CQ e HCQ. Em 22 de abril de 2020, os Institutos Nacionais de Saúde publicaram uma forte refutação contra seu uso no tratamento da COVID-19. O conceito de usar CQ/HCQ como alternativas profiláticas ou terapêuticas para a infecção por SARS-CoV-2 é, na melhor das hipóteses, hipotético, mas seus efeitos colaterais são factuais. De fato, a CQ/HCQ poderia contribuir para a exacerbação de doenças osteomusculares em idosos com risco de desenvolver COVID-19 grave. Além disso, algumas das características dos pacientes reumáticos com risco de desenvolver miopatias induzidas por CQ e HCQ são a velhice e outras condições médicas subjacentes notáveis, que também são fatores de risco para desenvolver COVID-19 grave. Os autores concluem não recomendando o uso indiscriminado de CQ/HCQ, com o argumento do tratamento ético médico: primeiro, não fazer mal.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. É importante notar que não foi discriminado o método pelo qual os artigos citados foram escolhidos e incluídos. O estudo assemelha-se a um artigo de opinião.

LOPNIAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR E PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A revisão narrativa reflete sobre estratégias terapêuticas imunes e não imunes para reduzir a mortalidade em COVID-19 grave. Não existem evidências relacionadas à segurança e eficácia desses agentes e as medidas atuais são semelhantes a atirar no escuro, com a esperança de que algo funcione. Em um ensaio clínico controlado e randomizado de 199 pacientes com COVID-19 confirmado por PCR, o inibidor da protease do HIV-1, lopinavir-ritonavir não demonstrou nenhum impacto na melhora clínica, mortalidade ou viremia, em comparação com o tratamento médico de suporte. Nos casos particulares de hidroxicloroquina (HCQ) e remdesivir, nenhum benefício clínico claro foi demonstrado em vários estudos relatados até o momento. Os estudos também

sofreram com delineamentos de difícil interpretação ou falhos, pequeno tamanho da amostra, não demonstrando benefício clínico, ou não possuíam dados suficientes para demonstrar a segurança. Em um estudo aberto, não randomizado, envolvendo 26 pacientes que receberam hidroxicloroquina (HCQ) (uma fração também recebeu azitromicina) e 16 controles, a HCQ não demonstrou alterações nos resultados dos pacientes, apesar do aumento da depuração viral. Da mesma forma, o remdesivir é outro agente antiviral esperado que ainda precisa demonstrar eficácia por meio de um estudo controlado randomizado e bem projetado. Os dados clínicos de um estudo não randomizado de braço único envolvendo 53 pacientes com COVID-19 grave, mostraram melhora clínica em 36 deles (68%). Tratamentos imunológicos, como terapia com plasma convalescente, podem ser utilizados estrategicamente quando os dados que avaliam os possíveis fatores de risco que levam à disfunção imune na COVID-19 grave estiverem disponíveis. Até lá, o uso empírico do plasma convalescente pode ser prejudicial em pacientes selecionados, já que o aprimoramento dependente de anticorpos (ADE) pode levar a uma infecção subsequente mais grave. O ADE pode ocorrer se um paciente tiver anticorpos preexistentes a um vírus que reage de maneira cruzada, não neutraliza e melhora a infecção contra outro vírus. Até o momento, não existem dados que sugerem ou refutem uma contra-reatividade imunológica semelhante na COVID-19. Embora o desenvolvimento da vacina e um pipeline terapêutico robusto sejam de importância crítica, é igualmente importante que os dados emergentes sejam analisados criticamente, e o senso de urgência não afaste os clínicos do juramento de primeiro, não faça mal.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. É importante notar que não foi discriminado o método pelo qual os artigos citados foram escolhidos e incluídos. O estudo assemelha-se a um artigo de opinião.

TOCILIZUMABE

ESTUDO DE FARMACOVIGILÂNCIA \ *ITÁLIA*

Dado o potencial uso crescente de tocilizumabe associado ao surto de COVID-19, é necessária a caracterização de eventos adversos com risco de vida (EAs). Para caracterizar eventos adversos graves (EAs) com tocilizumabe, os autores consultaram o Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Agência Sanitária Americana (FDA) e realizaram análises de proporcionalidade, selecionando apenas eventos médicos designados (DMEs) nos quais o tocilizumabe foi relatado como suspeito, com foco nas reações hepáticas. DMEs são EAs raros e graves com alto risco atribuível a medicamentos conhecidos, que podem constituir uma questão de segurança sob certas circunstâncias. Durante o período do estudo, foram encontrados 39.572 relatórios que mencionavam o tocilizumabe como agente suspeito de eventos (78,8% eram graves) e DMEs foram relatados em 2.433 casos (6,1%). Entre os relatos de DMEs, os indivíduos com idade acima de 50 anos tiveram mais representatividade (26,6% entre 51 e 65 anos), com preponderância feminina (66,9%). A artrite reumatoide foi o motivo de uso mais frequente (72,5%), enquanto a síndrome de liberação de citocinas foi registrada em 3,1% dos relatos. Foram relatados 50 DMEs, sendo a reação anafilática (*n* = 288), insuficiência renal (*n* =

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

249) e fibrose pulmonar (*n* = 222) os mais comuns. Hepatite medicamentosa ([DILI]; *n* = 91; OR 3,77; IC95% 3,07–4,64), pancreatite aguda (*n* = 61; OR 1,99; 1,55–2,56) e pancreatite (*n* = 151; OR 1,65; 1,41–1,94) apareceram como EAs imprevisíveis. A proporção de mortalidade foi superior a 20% para hipertensão pulmonar (*n* = 57; OR 1,39; IC95% 1,07–1,80) e insuficiência renal (*n* = 249; OR 1,15; IC95% 1,01–1,30). No geral, foram encontrados 2.010 eventos hepáticos, com DMEs representando 174 casos (8,7%). Seis dos sete DMEs referentes a reações hepáticas foram relatados em pelo menos um caso, sendo DILI (*n* = 91) e insuficiência hepática (*n* = 49) os mais frequentes. O tempo mediano de início de todos os DMEs relacionados ao fígado foi de 27,5 dias (IQR 5–104 dias; dados disponíveis para 44 de 174 eventos), variando de 15 dias (IQR 7,5–55,5) para DILI a 94 dias (IQR 47,5–133,5) para hepatite fulminante. A proporção geral de óbitos foi de 18,4%, variando de 0,0% para hepatite autoimune a 60,0% para hepatite fulminante. Essas reações graves imprevisíveis que ocorrem no uso crônico de tocilizumabe no mundo real podem auxiliar no monitoramento de pacientes nos ensaios clínicos em andamento.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de estudos de farmacovigilância. Os autores trazem informações sobre eventos adversos importantes associados ao uso de tocilizumabe. Essa iniciativa pode auxiliar pesquisadores e médicos no monitoramento de pacientes que estão em tratamento com essa medicação, principalmente para COVID-19.

ANTIVIRAIS (RIBAVIRINA, INTERFERON, REMDESIVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR OU OSELTAMIVIR), ANTIBIÓTICOS, CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS, IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

GUIA DE MANEJO (OPINIÃO DE *EXPERTS*)\ *CHINA, REINO UNIDO, ÍNDIA, SUÍÇA, CINGAPURA, CANADÁ, JAPÃO, COREIA, INDONÉSIA*

Trata-se de um guia de manejo para a COVID-19 em crianças. Este documento foi elaborado por vários médicos e pesquisadores ao redor do mundo, com orientações e recomendações baseados em levantamento de evidências científicas. No que concerne este informe de evidências, que é o tratamento farmacológico para a COVID-19, os autores dividem o tratamento em quatro classes de medicamentos: i) antivirais (ribavirina, interferon, remdesivir, lopinavir/ritonavir ou oseltamivir), para os quais recomendam que o seu uso seja feito somente no contexto de um ensaio clínico, pois ainda não há evidências de que a terapia antiviral seja efetiva em crianças, sendo que é uma recomendação forte, já que as evidências disponíveis atualmente são de baixa qualidade; ii) antibióticos, para os quais não recomendam o seu uso, uma vez que ainda não há evidência de coinfecção bacteriana, sendo que é uma recomendação forte e as evidências disponíveis atualmente são de qualidade moderada; iii) corticosteroides sistêmicos, que não devem ser usados rotineiramente em crianças com COVID-19 (recomendação forte, baixa qualidade da evidência), já a terapia glicocorticoide sistêmica de baixa e curta duração pode ser usada em crianças com COVID-19 grave no contexto de ensaios clínicos (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa) e; i) imunoglobulina intravenosa, para a

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

qual não recomendam que seja usada para tratar crianças com COVID-19 grave (recomendação forte, baixa qualidade da evidência).[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de guia de manejo disponíveis atualmente. Em leitura crítica, os autores fazem um bom levantamento da literatura, trazendo dados de ensaios clínicos, estudos de coorte, transversais e relatos de caso para fazerem as recomendações no manejo da COVID-19 em crianças.

ANTIVIRAIS

REVISÃO NARRATIVA\ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Nesse estudo, os autores revisaram a virologia do SARS-CoV-2, características clínicas, fisiopatologia e modelos animais, com foco específico em terapias antivirais e adjuvantes atualmente em teste em modelos animais e ensaios clínicos randomizados. A respeito da atividade antiviral, os autores relatam testes com 12 terapias contra o SARS-CoV-2. Os testes *in vitro* demonstraram atividade antiviral de 11 dessas terapias: ?-D-N4-hydroxycytidine (NHC), remdesivir, ivermectina, N3, lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxicloroquina, IFN tipo I, arbidol, nizatoxanida, homoharringtonina (HHT) e Emetine. Apenas ribavirina não inibiu a replicação viral nesse tipo de avaliação. Os testes *in vivo* foram realizados com NHC e Remdesivir. Em ambas as avaliações os medicamentos demonstram efeitos antivirais positivos contra SARS-CoV-2. Já na avaliação em pacientes com COVID-19, remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxicloroquina e arbidol foram testados. Os autores relatam efeitos positivos do uso de remdesivir, lopinavir/ritonavir e arbidol, mas deixam claro que é necessário aguardar os resultados de ensaio clínicos randomizados para afirmar a eficácia e segurança dessas tecnologias. Os autores também mencionam que as terapias com lopinavir/ritonavir e cloroquina, hidroxicloroquina não demonstraram benefícios significativos no tratamento da COVID-19, quando comparados a grupos controles. Por fim, relatam que as terapias com lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxicloroquina apresentaram importantes eventos adversos quando utilizados no tratamento da COVID-19. Os autores concluem relatando a importância do desenvolvimento de um modelo animal que recapitule fielmente a patogênese do SARS-CoV-2 em humanos, que permitirá a identificação de fatores virais e do hospedeiro para a COVID-19.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre terapias antivirais contra infecções por coronavírus. Percebe-se que o artigo está bem estruturado e detalhado, no entanto, os autores não relatam como, onde e quais foram os critérios para seleção dos artigos incluídos nesse estudo.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA\ *CHINA*

Nesse estudo, os autores relatam as crescentes evidências do uso de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. A dosagem preconizada inicialmente para pacientes adultos (18 a 65 anos) com um peso corporal superior a 50 kg, foi de 500 mg duas vezes por dia durante 7 dias e para pacientes adultos (18 a 65 anos) com um peso corporal inferior a 50 kg foi de 500 mg, duas vezes por dia, nos primeiros 2 dias,e 500 mg, uma vez ao dia, durante 3-7 dias. Um estudo piloto com 22 pacientes demonstrou ligeiro benefício da CQ, quando comparada a lopinavir/ritonavir, em pacientes com COVID-19. No entanto, houve vários relatos de eventos adversos. Já a HCQ, um derivado mais tolerável da CQ, apresentou atividade potente contra SARS-CoV-2 *in vitro* e em ensaios clínicos. Um estudo que avaliou 26 pacientes com COVID-19 tratados com HCQ (200 mg, três vezes ao dia) demonstrou redução significativa no transporte viral no dia 6 pós-tratamento em comparação com o grupo controle que não recebeu HCQ. Um estudo subsequente envolvendo 80 pacientes com COVID-19 descobriu que o tratamento com HCQ e azitromicina resultou em rápido declínio da carga viral nasofaríngea, com taxa viral negativa de 83% no dia 7 e taxa de 93% no dia 8. Embora um grupo controle não tenha sido incluído nesse estudo, seus resultados sugerem o potencial da HCQ para tratar a COVID-19, uma vez que a duração mediana da depuração viral foi de 20 dias. Os autores concluem apontando que, no geral, os testes com CQ e HCQ são promissores em relação à eficácia e segurança no tratamento com COVID-19, contudo, ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar o valor dessas terapias.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma pequena revisão sobre o uso das terapias com CQ e HCQ no tratamento da COVID-19. Os pouco estudos incluídos pelos autores, foram bem detalhados e discutidos, no entanto, os autores não relatam como, onde e quais foram os critérios para seleção desses artigos.

IVERMECTINA

ARTIGO DE OPINIÃO\ *BRASIL*

A ivermectina (IVM), derivada da bactéria Streptomyces avermitilis, surgiu em 1981 e poderia facilmente ser colocada entre medicamentos como a morfina (1827), aspirina (1899) e penicilina (1942), que são distinguidos por seus benefícios vitais à saúde humana e animal. Esse medicamento ganhou reputação tanto na medicina veterinária e humana no combate as doenças parasitárias. Com o surgimento da COVID-19, foram realizados estudos *in vitro* com essa molécula, que mostraram que a droga pode atuar em diferentes locais de ligação das proteínas virais, reduzindo a replicação viral. Os autores sugeriram que a IVM mostraria possíveis benefícios aos pacientes infectados com a COVID-19 e assim alguns estudos clínicos foram realizados, mas muitos desses estudos utilizam outras medicações concomitantes. O autor alerta que drogas como a ivermectina, hidroxicloroquina,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

azitromicina e nitazoxanida devem ser utilizadas sozinhas e caso sejam administradas em combinação, devem ter a supervisão de pessoas treinadas. Após esses achados de sua atividade *in vitro*, o autor expõe que tem conhecimento de doze protocolos, com doses diferentes e em diferentes fases da doença promovidas pela mídia. Exemplifica o Serviço Municipal de Saúde de Natal que recomenda o uso de IVM na profilaxia e no tratamento da COVID-19. Além disso, ele faz o alerta que pessoas não autorizadas estão prescrevendo esses métodos em um amplo público em páginas farmacêuticas oficiais, canais do *YouTube* e entrevistas na mídia. A partir disso, houve uma corrida às farmácias das pessoas que se automedicam sem conhecimento de uma dosagem definida, de modo que a IVM é vendida sem receita médica. Embora ela apresente uma boa margem de segurança, pode trazer riscos ao apresentar interações medicamentosas desconhecidas e potencializadas por medicamentos concomitantes, que podem afetar a fisiologia do sistema nervoso central, causando potencial efeito nocivo à saúde. O autor descreve estratégias para bloquear informações falsas veiculadas pelo *YouTube* e alertas da ANVISA sobre a automedicação. Reitera que o foco deve estar na orientação por parte das agências regulatórias do Governo local em fornecer protocolos claros para o uso do IVM, bem como no uso de recursos de multimídia para ensinar e promover a consciência da população. São os estudos clínicos que irão apresentar se a IVM reduz o tempo de internação, a mortalidade, carga viral (conversão negativa/em dias) e a melhora clínica, bem como os efeitos colaterais da ivermectina.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 5/6 foram contemplados. O autor traz um alerta sobre o uso de ivermectina, principalmente sobre a automedicação. Descreve sobre o surgimento da molécula, sua margem de segurança e desenvolvimentos de estudos clínicos, bem como sua preocupação de como esse medicamento está sendo apresentado nos veículos de comunicação à população. Desta forma, a sua posição sobre o assunto abordado foi bem conduzida.

REFERÊNCIAS

1. Meini S, Pagotto A, Longo B, Vendramin I, Pecori D, Tascini C. **Role of lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives**. Journal of Clinical Medicine 2020;9:2050.
2. Nunes JPL. **Mortality and use of angiotensin converting enzyme inhibitors in Covid 19 disease – a systematic review**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20116483
3. Qu G, Shu L, Song E J, *et al.* **Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II 2 receptor blockers use and the risk of infection and clinical outcome of COVID-19: a 3 comprehensive systematic review and meta-analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20144717.
4. Singh A K, Majumdar S, Singh R, Misra A. **Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 971e978. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054
5. Sun M, Xu Y, He H, Zhang L, Wang X, Qiu Q, *et al.* **Potential effective treatment for COVID-19: systematic review and meta-analysis of the severe infectious disease with convalescent plasma therapy**. Int J Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32634589
6. Nuño L, Navarro Mn, Bonilla G, *et al.* **Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases**. Ann Rheum Dis (2020) Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218054
7. Santoloquido A, Porfidia A, Nesci A, *et al.* **Incidence of Deep Vein Thrombosis among non-ICU Patients Hospitalized for COVID-19 Despite Pharmacological Thromboprophylaxis**. Journal of Thrombosis and Hemostasis. https://doi.org/10.1111/jth.14992
8. Xu J, Huang C, Fan G, Liu Z, Shang L, Zhou F, *et al.* **Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis**. Front Med [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32621202%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7333369
9. Rossi R, Coppi F, Talarico M, Boriani G. **Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era**. Eur J Intern Med. 2020;77: 158-60. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.006
10. Cheung KS, Hung IFN, Leung WK. **Association between angiotensin blockade and COVID-19 severity in Hong Kong**. CMAJ. 2020 Jun 8;192(23):E635. doi: 10.1503/cmaj.75865.
11. Baba H, Kanamori H, Oshima K, Seike I, Niitsuma-Sugaya I, Takei K, *et al.* **Prolonged presence of SARS-CoV-2 in a COVID-19 case with rheumatoid arthritis taking iguratimod treated with ciclesonide**. J Infect Chemother [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X20302130
12. Farooqi F, Dhawan N, Morgan R, Dinh J, Nedd K, Yatzkan G. **Treatment of severe COVID-19 with tocilizumab mitigates cytokine storm and averts mechanical ventilation during acute respiratory distress: a case report and literature review**. Trop. Med. Infect. Dis. 2020; 5: 112. Disponível em: https://doi.org/10.3390/tropicalmed5030112

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

13. Figlerowicz M, Mania A, Lubarski K, Lewandowska Z, Służewski W, Derwich K, Wachowiak J, Mazur-Melewska K. **First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia**. Transfus Apher Sci. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102866

14. Huang L, Wang Y, Wang L, Lv Y, Liu Q. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in a hemodialysis patient: A case report**. Medicine (Baltimore). 2020 Jul 2;99(27):e20956. doi: 10.1097/MD.0000000000020956.

15. Jiang J, Miao Y, Zhao Y, Lu X, Zhou P, Zhou X, Chen Z, Du D. **Convalescent Plasma Therapy: Helpful Treatment of COVID-19 in a Kidney Transplant Recipient presenting with serve clinical manifestation and complex complications**. Clin Transplant. 2020 Jun 30:e14025. doi: 10.1111/ctr.14025.

16. Molina J M, Delaugerre C, Le Goff J, *et al.* **No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection**. Letter to the editor/Médecine et maladies infectieuses 50 (2020) 382–387. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006.

17. Biguetti C, Marrelli MT, Brotto M. **Primum non nocere _ Are chloroquine and hydroxychloroquine safe prophylactic/treatment options for SARS-CoV-2 (covid-19)?** . Vol. 54, Revista de Saúde Pública . scielo ; 2020.

18. Abid MA, Nunley L, Abid MB. **Could Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Render Natural Immunity to Re-infections? A Spotlight on the Therapeutic Pipeline [Internet]**. Vol. 11, Frontiers in Immunology . 2020. p. 1294. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01294

19. Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. **Serious adverse events with tocilizumab: pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19**. Br J Clin Pharmacol. 2020. https://doi.org/10.1111/bcp.14459

20. Liu E, Smyth RL, Luo Z, Qaseem A, Mathew JL, Lu Q, Fu Z, Zhao X, Zhao S, *et al.* **Rapid advice guidelines for management of children with COVID-19**. Ann Transl Med. 2020 May;8(10):617. doi: 10.21037/atm-20-3754.

21. Neerukonda SN, Katneni U. **A Review on SARS-CoV-2 Virology, Pathophysiology, Animal Models, and Anti-Viral Interventions**. Pathogens 2020, 9, 426; Doi: 10.3390/pathogens9060426

22. Gao J, Hu S. **Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. BioScience Trends. 2020; 14(2):156-158. Doi: 10.5582/bst.2020.03072

23. Molento MB. **COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution**. One Heal [Internet]. 2020;10(June):100148. Available from: https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148

24. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 10 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo- Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo- SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA- Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula- SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879:- Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL